

Colitis colágena: estudio clinicopatológico de seis nuevos casos

Angós, R.; Idoate, M. A.*; Zozaya, J. M.; Muñoz, M., y Conchillo F.

* Servicio de Anatomía Patológica.

SUMMARY

Collagenous colitis (CC) is a newly recognized entity characterized clinically by chronic watery diarrhoea and pathologically by epithelial inflammatory injury and the presence of a thickened collagen band beneath the surface epithelium of the colon. Clinical and pathological data of six patients (5 women and 1 man, mean age 54 years) with this diagnosis have been reviewed. Chronic watery diarrhoea was the main symptom in all cases, ranging from 2 to 12 bowel movements a day (mean \pm SD, $5,5 \pm 2,3$) lasting from 8 months to 19 years (mean \pm SD, $6,6 \pm 5,9$ years). Laboratory, barium and endoscopic studies showed unspecific findings. Rheumatic and thyroid diseases as well as drug allergies were found in five cases. The cause of collagenous colitis and the mechanism of diarrhoea remains undefined, being the inflammatory and autoimmune hypothesis the most likely. Diagnosis was made by multiple rectal and colonic biopsies. Pathologic findings characteristic of CC were more prominent in proximal than in distal colonic specimens. Different treatments were applied and diverse clinic responses were obtained. A review of the literature is made.

KEY WORDS: Collagenous colitis, colon, colitis.

RESUMEN

La Colitis Colágena (CC) es una entidad recientemente descrita caracterizada clínicamente por diarrea crónica acuosa y patológicamente por una banda colágena engrosada por debajo del epitelio de superficie del intestino grueso con daño inflamatorio epitelial. Se han revisado los datos clínicos y patológicos de seis pacientes (5 mujeres y 1 hombre, edad media de 54 años) diagnosticados de esta entidad. La diarrea crónica acuosa fue el síntoma principal en todos los casos, con 2-12 deposiciones/día (media $5,9 \pm 2,3$) y una duración entre 8 meses y 19 años (media $6,6 \pm 5,9$ años). Los estudios analíticos, radiológicos y endoscópicos fueron inespecíficos. Alergias medicamentosas, enfermedades reumáticas y tiroideas se encontraron en cinco de ellos. La causa de CC, así como el mecanismo de la diarrea no están totalmente clarificadas, aceptándose preferentemente las hipótesis inflamatoria y autoimmune. El diagnóstico se estableció mediante la toma de biopsias múltiples de recto y colon. Los hallazgos patológicos fueron más intensos en las muestras de colon proximal. Los tratamientos instaurados fueron variados, así como las respuestas clínicas. Se realiza una revisión de la literatura.

PALABRAS CLAVE: Colitis colágena, banda colágena subepitelial, diarrea crónica acuosa, colon, colitis.

INTRODUCCION

La Colitis Colágena (CC), entidad clinicopatológica caracterizada por diarrea crónica acuosa y depósito de una banda de colágeno por debajo del epitelio de superficie del intestino grueso, fue descrita por Lindström (1) en 1976 en una mujer de edad media con calambres, dolor abdominal y diarrea crónica acuosa.

Clínicamente, la CC se caracteriza por una diarrea crónica acuosa de hasta 20 deposiciones/día, continua o episódica, con una duración desde meses hasta muchos años (2, 3). Con frecuencia se acompaña de dolor abdominal cólico y urgencia, y más raramente flatulencia, náuseas, pérdida de peso, incontinencia y moco en las heces. Afecta predominantemente a mujeres de edad media (50-60 años) con un rango amplio (23 a 86 años) y con una frecuencia 4-6 veces mayor en la mujer (4). Se asocia frecuentemente con enfermedades tiroideas, reumáticas y alergias medicamentosas (5). Los estudios analíticos, radiológicos y endoscópicos son normalmente inespecíficos, siendo necesaria la toma de biopsias de la mucosa de colon para el diagnóstico (6). La causa de la banda colágena subepitelial (BCS) sigue siendo debatida, así como su relación con la diarrea, atribuyendo ésta a la primera.

Presentamos seis nuevos casos de CC analizando los hallazgos clinicopatológicos y la respuesta clínica a los diversos tratamientos aplicados. Se realiza una revisión bibliográfica comentando los puntos más controvertidos de esta entidad.

MATERIAL Y METODOS

Seis pacientes (5 mujeres y 1 varón) con una edad media de 54 años (rango de 27 a 69) fueron diagnosticados de colitis colágena (CC) mediante toma de biopsias rectales y/o colónicas. Se recogieron datos clínicos relativos a la duración de la enfermedad, síntomas, características de la diarrea, alergias, medicaciones concomitantes y presencia de otros procesos sistémicos asociados. Se realizaron en todos ellos estudio analítico general (hemograma, VSG, pruebas hepáticas, proteinograma, colesterol, triglicéridos, glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, orina A y S), pruebas tiroideas (T3, T4 y TSH), cultivo y estudio de parásitos y huevos en heces. Se determinó HLA en uno y factor reumatoide en otro. En tres se realizó tránsito gastrointestinal y digestión simple de heces y ecografía abdominal en cuatro.

Colonoscopia total se practicó en cinco, llegando en el otro hasta ángulo hepático, tomándose biopsias en recto y/o colon. Estas fueron fijadas en formaldehído al 10% e incluidas en parafina. Se realizaron cortes de 5µm que se tiñeron con H-E, PAS y tricrómico de Masson. El grosor de la banda colágena subepitelial (BCS) fue medido con un micrómetro óptico, seleccionando los cortes orientados perpendicularmente para evitar errores diagnósticos. También se valoró el grado de inflamación de la mucosa.

El diagnóstico de CC se basó en: 1) presencia de una BCS > 10µm en cortes bien orientados perpendicularmente con la superficie, 2) inflamación crónica inespecífica de la mucosa, y 3) conservación de la arquitectura de las criptas.

Se valoró la respuesta al tratamiento como positiva, cuando había disminución del número de deposiciones > 50 % o cambio en su consistencia y negativa cuando no se producían cambios o reaparecían los síntomas al dejar el tratamiento.

RESULTADOS

Síntomas (tabla I)

La diarrea fue líquida en todos los casos, variando de 2 a 12 deposiciones/día (media $5,9 \pm 2,3$), siendo episódica en tres pacientes (casos 2, 4 y 5). Su duración osciló entre 8 meses (caso 4) y 19 años (caso 5) (media $6,6 \pm 5,9$ años). En cinco pacientes se acompañó de urgencia y en dos de dolor abdominal cólico. Dos pacientes presentaron leve pérdida de peso (casos 5 y 6).

Clínica concomitante (tabla I)

Una paciente (caso 1) era alérgica a Sulfamidas, Tetraciclinas y grupo Para, y refería que su madre había padecido un cuadro diarréico similar. Otra (caso 2) padecía Artritis Reumatoide y había estado en tratamiento continuado con sales de oro y AINES durante tres años antes de comenzar con la diarrea. Antecedentes de tiroidectomía parcial por bocio multinodular con hipotiroidismo, en tratamiento sustitutivo, se encontró en una paciente (caso 3). Nefrolitiasis e HTA en tratamiento fueron hallados en otra (caso 6). Tres presentaban deformidad de dedos de manos y uno (caso 5) artralgias y rigidez de muñecas, rodillas y caderas. Antecedentes de apendicectomía en tres pacientes (casos 1, 4 y 6) y de amigdalectomía en dos (casos 1 y 4).

Datos de laboratorio (tabla I)

El hallazgo más llamativo fue la elevación de la VSG (VN <15 mm/hora) en dos pacientes (casos 5 y 6) y los valores altos en otros tres (casos 1, 2 y 4). Sólo un paciente (caso 4) presentó eosinofilia (VN < 3 %). Una leve hipercolesterolemia (VN <250 mg/dl) se objetivó en dos pacientes (casos 1 y 3). El Factor Reumatoide fue positivo en una paciente (caso 2), HLA A2 y ANA(-) se encontraron en un paciente (caso 5). Las pruebas de función tiroidea fueron normales en todos los casos. Los cultivos y estudios de parásitos y huevos en heces fueron negativos.

Estudios baritados y Endoscopia

Estudio gastroduodenal se practicó en tres pacientes, hallando en una (caso 2) un ligero engrosamiento de pliegues yeyunales, en otra (caso 4) una velocidad enlentecida y en dos (casos 4 y 6) el estómago hipotónico.

Como se ha citado, se realizó colonoscopia total en cinco pacientes, con ileoscopia en dos de ellos, y hasta ángulo hepático en una (caso 1), hallando sólo unos divertículos aislados en un paciente (caso 3), siendo el resto normales.

Hallazgos Histopatológicos

Se muestran en la tabla II y en las figuras 1 y 2. El grosor de la BCS osciló entre las 5 y las 50 μm , con una media de 19 μm , hallando en todos una BCS $>10\mu\text{m}$ en al menos una biopsia. Fue mayor en las biopsias de los segmentos proximales de colon. En

algunos cortes, la BCS era discontinua. Se observaron signos de inflamación inespecífica de la mucosa en todos los pacientes, preferentemente incremento del infiltrado linfoplasmocitario.

Tratamiento y Respuesta

Los diversos tratamientos seguidos y la respuesta a cada uno se especifican en la tabla III.

Se instauró dieta astringente en todos los pacientes. La Sulfasalazina, a dosis de 3 g/día, fue utilizada en tres pacientes; en una fue eficaz (caso 6) y en dos produjo intolerancia (casos 2 y 5), mejorando ambos con tratamiento sintomático (dieta, Loperamida y supresión de medicación). Otra (caso 1), no aceptó ninguna medicación por su problema de alergias, siguiendo tratamiento sintomático (Tanagel y Citrocil), con escasa respuesta. El 5-ASA unido a la Colestiramina fue utilizado en una paciente (caso 3) con buena respuesta. Por último, una paciente (caso 4) fue tratada con Metamucil y dieta, con buena respuesta.

DISCUSION

Tras su descripción por Lindström en 1976 (1), hasta 1984 casi todas las publicaciones fueron de casos aislados, realizándose dicho año la primera revisión de la literatura (7). Durante 1986 y 1987 se presentaron series más amplias (2, 8-10), realizándose una revisión de 36 casos de los 48 descritos hasta entonces en la literatura inglesa (3). La serie más amplia fue publicada en 1989 (11).

En nuestro país hemos encontrado seis casos hasta la actualidad (12-15).

La diarrea crónica acuosa fue, como en la mayoría de los casos publicados (3-5), el síntoma característico de todos nuestros pacientes. El número de deposiciones diarias fue de 2 a 12 y su duración osciló entre los 8 meses y los 19 años, siendo episódica en tres pacientes. En casi todos se acompañó de urgencia y en dos de dolor abdominal cólico. Leve pérdida de peso se objetivó sólo en dos.

La relación mujeres/varones fue de 5/1 con un rango de edad de 27 a 69 años (edad media 54 años). Este predominio femenino aparece en casi todas las series publicadas, variando la relación desde 8/1 (8, 16) a la más frecuente de 4/1 (2, 3, 9, 13); solamente Wang y cols. (5), han encontrado una relación 1/1. También la edad de presentación ronda en todas las series entre los 50 y 60 años, con un rango de 18 a 90 (17).

En una paciente, la CC se asocia con artritis reumatoide, otra tenía hipotiroidismo y otra alergias medicamentosas. Deformidad de dedos de manos y pies se objetivaron en tres pacientes. La asociación de la CC con alergias medicamentosas, enfermedades tiroideas, artritis reumatoide, diabetes, gastritis atrófica, cirrosis biliar primaria (CBP) y hepatitis crónica ha sido descrita (3, 5, 8-11, 16, 18-20), planteando la posible correlación de un trastorno autoinmune con la CC. Una de nuestras pacientes refería que su madre presentaba un cuadro de diarrea similar, también de larga evolución. van Tilburg y cols. (21), han descrito recientemente dos familias con afectación de dos hermanas en una y

de padre e hijo en otra, hecho hasta entonces no descrito. En los cuatro pacientes de ambas familias el HLA-A₂ estaba presente (en uno de nuestros pacientes, caso 5, también el HLA-A2 estaba presente). Estos datos plantearían un posible componente hereditario de la CC.

La VSG apareció elevada en dos pacientes y una presentó eosinofilia. Normalmente, los hallazgos de laboratorio en sangre, orina y heces son inespecíficos o normales (3, 5, 9). La colonoscopia realizada en todos nuestros pacientes fue normal. En dos se visualizó ileon terminal, encontrando en uno una mucosa irregular y enrojecida. La endoscopia del colon en la mayoría de los pacientes con CC es normal, pudiendo encontrar ocasionalmente congestión o edema (10, 16, 22, 23), hiperemia o eritema (9, 24, 25) y friabilidad (13).

El grosor de la BCS de la mucosa normal de colon oscila entre las 0 y 7 μm (4, 26), con una media de $2,3 \pm 0,2 \mu\text{m}$. En la CC el grosor de esta BCS oscila entre las 5 y las 60 μm , con una media de 10 a 30 μm (8, 11, 22, 27, 28). En nuestros pacientes la BCS osciló entre 5 y 50 μm , con una media de 19 μm . Una definición precisa de CC basada en la medida del grosor de la BCS no es posible. Pierrugues y cols. (11) consideran patológica una BCS mayor de 10 μm . Nosotros hemos seguido también este criterio diagnóstico. El grosor de la BCS varía entre los diversos segmentos del colon, siendo mayor en los proximales (ciego y colon derecho), que en los distales (sigma y recto) (8, 28, 29). En nuestros pacientes se confirma también este hecho (tabla II). La ausencia de BCS o su grosor por debajo del límite patológico (10 μm) en algunas biopsias de colon descendente, sigma y recto de pacientes con BCS patente en biopsias de colon proximal pone de relieve el hecho de que la CC puede pasar inadvertida si sólo se toman biopsias de zonas distales, especialmente rectales. La BCS de la CC está compuesta principalmente por colágeno tipos I y DI entremezclados y fibronectina, siendo ultraestructuralmente normales (22, 30).

Además de la BCS, el otro componente histológico que define la CC es la inflamación crónica inespecífica de la mucosa (de ahí el nombre de colitis). Esta consta de un incremento de linfocitos intraepiteliales (8, 29, 31, 32) y de células plasmáticas, en la lámina propia (8, 16, 29, 31). Nuestros pacientes presentaron preferentemente un incremento del infiltrado Infoplasmoditario en la lámina propia.

La causa de la CC sigue siendo un tema discutido. Algunos trabajos (2, 3) sugieren que la BCS es el resultado de un descenso en el recambio de los fibroblastos, más concretamente de la cubierta fibroblástica pericríptica, lo cual permitiría una mayor síntesis de colágeno hasta la formación de una banda (2, 26). Otros autores (33), han postulado que un daño isquémico podría producir un déficit en la nutrición celular y ello provocar un aumento en el depósito de colágeno. Rams y cols. (3), plantearon la posibilidad de un agente infeccioso no identificado, lo cual podría justificar la diarrea episódica de algunos pacientes.

Las hipótesis más aceptadas y barajadas son las que consideran un origen inflamatorio y/o autoinmune. Un origen inflamatorio vendría apoyado por el hallazgo casi constante de una reacción inflamatoria en la mucosa del colon (3, 12). Esta inflamación podría estar mediada por prostaglandinas, habiéndose encontrado niveles de PGE₂ elevados en heces (3, 4) y aspirados yeyunales (25) de algunos pacientes con CC. La respuesta de algunos pacientes al tratamiento con antiinflamatorios vendría a apoyar también esta hipótesis.

En cuanto al posible mecanismo autoinmune, hay cuatro datos que apoyan esta hipótesis: 1) el alto predominio femenino entre los pacientes con CC. 2) las semejanzas histopatológicas con la enfermedad celíaca (35). 3) la respuesta de algunos pacientes a tratamientos inmunosupresores (corticosteroides) y 4) la alta asociación de la CC con otras enfermedades consideradas autoinmunes.

Últimamente (36), se han descrito dos casos de CC en varones en probable relación con la toma de AINES y antibióticos. Una de nuestras pacientes con artritis reumatoide había estado tomando AINES los tres años antes de comenzar con la diarrea. También recientemente (21) han sido presentadas dos familias con dos de sus miembros afectados de CC. La madre de una de nuestras pacientes presentaba un cuadro diarreico similar al de su hija, la cual relacionaba sus episodios diarreicos con la toma de un tipo determinado de vino. Estos hechos plantean la posibilidad de un componente hereditario en la CC y la acción de factores ambientales como fármacos y alimentos como posibles alérgenos que desencadenasen una respuesta inmune a nivel del epitelio del colon. Por todo ello, son precisos nuevos estudios para intentar buscar la causa de este depósito patológico de colágena subepitelial.

La causa de la diarrea en la CC parece ser una «malabsorción» de agua y electrolitos. Diversos estudios han demostrado una secreción neta de agua y electrolitos en el colon de pacientes con CC (9, 34, 37). La respuesta de algunos pacientes al tratamiento va asociada generalmente a la desaparición del daño inflamatorio del epitelio y al descenso del grosor de la BCS. Siguen sin explicación los casos de CC sin diarrea y aquellos con mejoría clínica con tratamiento sin variación del grosor de la BCS.

Parece existir una correlación entre el grosor de la BCS y la intensidad de la diarrea, habiéndose observado clara diferencia entre los pacientes con BCS mayor y menor de 15 μ m (11, 26), por encima de este grosor ya no existe correlación. No se ha hallado correlación entre el grosor de la BCS y la edad y sexo de los pacientes (5, 16, 25).

El diagnóstico diferencial de la CC se basa, desde el punto de vista histológico, en el engrosamiento de la BCS. Este hecho ha sido encontrado en los pólipos hiperplásicos (4, 22), pero tanto clínica como endoscópica y microscópicamente su diferenciación es sencilla. Este engrosamiento no ha sido hallado en asociación con neoplasias, excepto en dos casos (38, 39), ni con pólipos adenomatosos ni en pacientes con diarrea crónica inespecífica (22). La enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la colitis isquémica y la colitis actínica (22), la esclerosis sistémica, la amiloidosis y la colitis infecciosa aguda tienen características hitopatológicas y clínicas que permiten su diferenciación con la CC.

La Colitis Linfocítica (Microscópica) es la entidad más parecida tanto clínica como histológicamente con la CC, con la única diferencia de la ausencia de la BCS. Se postula para ambas un mismo mecanismo etiopatogénico (29, 40), habiéndose barajado la posibilidad de que se tratase de una misma entidad en diferentes fases evolutivas (8, 41, 42).

Por último, señalar que la mayoría de los pacientes con CC vienen diagnosticados de Síndrome de Intestino Irritable, siendo necesaria la toma de biopsias de colon y recto para establecer el diagnóstico (6, 43).

Los diferentes tratamientos empleados y las respuestas clínicas obtenidas en nuestros pacientes no mostraron una clara eficacia de ninguno de ellos. Se han probado múltiples terapéuticas, únicas y combinadas, con resultados muy variables. Es llamativa la buena respuesta clínica en general al tratamiento sintomático. Dados los resultados obtenidos hasta ahora, parece lógico que el primer eslabón terapéutico sea el sintomático. Si con éste la diarrea no cede, pueden introducirse agentes inflamatorios tipo Sulfasalazina o 5-ASA. Cuando la diarrea sea muy severa y/o haya pérdida de peso, se puede recurrir a los corticoides sistémicos.

COMENTARIOS FINALES

La colitis colágena es una causa reconocida de diarrea crónica acuosa cuyo diagnóstico se basa en la toma de biopsias de la mucosa colónica a todos los niveles del colon. Su frecuencia, aunque sigue siendo baja, ha aumentado en los últimos años debido a que su conocimiento más generalizado hace que se tomen biopsias en las colonoscopias de los pacientes con diarrea crónica, aunque el aspecto endoscópico de la mucosa sea normal. Su origen y la causa de la diarrea siguen siendo inciertos, habiéndose postulado varias hipótesis etiopatogénicas. La evolución es variable y su pronóstico bastante benigno, sin casos de malignización hasta la actualidad. La respuesta a diversos tratamientos es muy variable, utilizándose sobre todo los antiinflamatorios y el tratamiento sintomático. Es necesaria la realización de nuevas investigaciones para intentar aclarar su etiopatogenia y poder así instaurar un tratamiento específico.

BIBLIOGRAFIA

1. Lindström CG. «Collagenous colitis». with watery diarrhea. A new entity? *Pathol Eur* 1976; 11: 87-89.
2. Kingham JGC, Levison DA, Morson BC y Dawson AM. Collagenous colitis. *Gut* 1986; 27: 570-577.
3. Rams H, Rogers AI y Ghandur-Mnaymeneh L. Collagenous colitis. *Ann Int Med* 1987; 106: 108-113.
4. Van der Oord JJ, Geboes K y Desmet VJ: Collagenous colitis: an abnormal collagen table? Two new cases and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1982; 77: 377-381.
5. Wang KK, Perrault J, Carpenter HA, Schroeder KW y Tremaine WJ. Collagenous colitis: a clinicopathologic correlation. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 665-671.
6. Salt II WB y Llaneza PP. Collagenous colitis: a cause of chronic diarrhea diagnosed only by biopsy of normal appearing colonic mucosa. *Gastrointest Endosc* 1986; 32: 421-423.
7. Weidner N, Smith J y Pattee B: Sulfasalazine in treatment of collagenous colitis: case report. and review of the literature. *Am J Med* 1984; 77: 162-166.
8. Jessurun J, Yardley JH, Giardiello F M, Hamilton SR y Bayless TM: Chronic colitis with thickening of the subepithelial collagen layer (Collagenous colitis): histopathologic findings in 15 patients. *Hum Pathol* 1987; 18: 839-848.
9. Giardiello FM, Bayless TM, Jessurun J, Hamilton SR y Yardley JH. Collagenous colitis. Physiologic and histopathologic studies in seven patients. *Ano Int Med* 1987; 106: 46-49.

10. Steadman C, Teague C, Kerlin P y Harris O: Collagenous colitis. Clinical and histological spectrum in ten patients. *Aust N Z J Med* 1987; 17: 130-135.
11. Pierrugues R, Bories P, Barneón G, Bernard N y Michel H: La colite collagène. Réflexions à propos de 40 malades. *Gastroenterol Clin Biol* 1989; 13: 811-815.
12. Colina F; Solis Herruzo, JA, Muñoz Yagüe MT, Vázquez G y Pérez Barrios A: Collagenous colitis: the clinical and morphological features. *Postgrad Med J* 1982; 58: 390-395.
13. Rodríguez S, Gómez J, Sanz JM, Gimeno E, Sanz M, Lima A, Almendral ML, Puras A y Del Villar V. Colitis colágena: una enfermedad no tan infrecuente. *Rev Esp Enf Ap Digest* 1988; 73: 493-495.
14. Bory F, Viver JM, Forne M y Marco V. Colitis colágena. *Gastroenterol Hepatol* 1986; 9: 25-27.
15. García C, Martínez A, Mayayo E y Oliver A. Colitis colágena en un paciente afecto de insuficiencia renal crónica. *Med Clin* 1987; 88: 43-48.
16. Fausa O, Foerster A y Hovig T. Collagenous colitis: a clinical, histological and ultrastructural study. *Scand J Gastroenterol (suppl.)* 1985; 107: 8-23.
17. Feczko PJ y Mezwa DG. Nonspecific radiographic abnormalities in collagenous colitis. *Gastroenterol Radiol* 1991; 16: 128-132.
18. Erlandsson J, Fenger C y Meinicke J. Arthritis and collagenous colitis. Report of a case with concomitant chronic polyarthritis and collagenous colitis. *Scand J Rheumatol* 1983; 12: 93-95.
19. Pariente EA, Chaumette M-T, Maitre F, Delchier J-C, Soulé J-C y Bader J-P. Colite collagène, déficit en IgA, maladie de Basedow et gastrie atrophique. *Gastroenterol Clin Biol* 1985; 9: 738-741.
20. Maroy B. Another case of enteropathic rheumatism: collagenous colitis. *Rev Med Inter*? 1985; 6: 331-333.
21. van Tilburg AJ, Lam HG, Seldenrijk CA, Stel HV, Blok P y Dekker W. Familial occurrence of collagenous colitis. A report of two families. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 279-285.
22. Flejou JF, Grimaud JA, Molas G, Baviera E y Potet F. Collagenous colitis. Ultrastructural study and collagen immunotyping of four cases. *Arch Pathol Lab Med* 1984; 108: 977-982.
23. Danzi JT, McDonald TJ y King J. Collagenous colitis. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 83-85.
24. Grouls V, Vogel J y Sorger M. Collagenous colitis. *Endoscopy* 1982; 14: 31-33.
25. Teglbjaerg PS, Thaysen EN y Jensen HH. Development of collagenous colitis in sequential biopsy specimens. *Gastroenterology* 1984; 87: 703-709.
26. Gledhill A y Cole FM. Significance of basement membrane thickening in the human colon. *Gut* 1984; 25: 1085-1088.
27. Bogomoletz WV. Collagenous colitis: a clinicopathologic review. *SIUT Dig Dis* 1983; 1: 19-23.
28. Widgren S, Jilidi R y Cox JN. Collagenous colitis: histologic, morphometric, immunohistochemical and ultrastructural studies. Report of 21 cases. *Virchows Archiv (A)* 1988; 413: 287-296.
29. Lazenby AJ, Yardley JH, Giardiello FM, Jessurun J y Bayless TM. Lymphocytic («Microscopic») Colitis: a comparative histopathologic study with particular reference to collagenous colitis. *Hum Pathol* 1989; 20: 18-28.
30. Teglbjaerg PS y Thaysen EH. Collagenous colitis: an ultrastructural study of a case. *Gastroenterology* 1982; 82: 561-563.
31. Case records of the Massachusetts General Hospital. # 29-1988. *N Engl J Med* 1988; 319: 162-168.

32. Lazenby AJ, Yardley JH, Giardiello FM y Bayless TM. Pitfalls in the diagnosis of Collagenous colitis: experience with 75 cases from a registry of collagenous colitis at the Johns Hopkins Hospital. *Hum Pathol* 1990; 21: 905-910.
33. Faves ER, Wallis PL, McIntyre RLE y Korman MG. Collagenous colitis: a recently recognized reversible clinicopathologic entity. *Aust N Z J Med* 1983; 13: 630-682.
34. Rask-Madsen J, Grove O, Hansen MGJ, Bukhave K y Henrik-Nielsen R. Colonic transport of water and electrolytes in a patient with secretory diarrhea due to collagenous colitis. *Dig Dis Sci* 1983; 28: 1141-1146.
35. O'Mahony S, Nawroz IM y Ferguson A. Coeliac disease and collagenous colitis. *Postgrad Med J* 1990; 66: 238-241.
36. Giardiello FM, Hansen 111 FC, Lazenby AJ, Hellman DB, Milligan FD, Bayless TM y Yardley JH. Collagenos colitis in setting of nonsteroidal antiinflammatory drugs and antibiotics. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 257-260.
37. Loo FD, Wood CM, Soergel KH, Komorowski RA, Cheung H, Gay S y Gay RE. Abnormal collagen deposition and ion transport in collagenous colitis (abst). *Gastroenterology* 1985; 88: 1481.
38. Gardiner GW, Goldberg R, Currie D y Murray D. Colonic carcinoma associated with an abnormal collagen table. *Cancer* 1984; 54: 2973-2977.
39. Nussinson E, Samara M, Vigder L, Shafer I y Tzur N. Concurrent collagenous colitis and multiple ileal carcinoids. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 1040-1044.
40. Giardiello FM, Lazenby AJ, Bayless TM, Levine EJ, Bias WB, Laderson PW, Hutcheon DF, Derevjaniuk NL y Yardley JH. Lymphocytic (microscopic) colitis. Clinicopathologic study of 18 patients and comparison to collagenous colitis. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1730-1738.
41. Sylwestrowicz T, Kelly JK, Hwang WS y Shaffer EA. Collagenous colitis and microscopic colitis: the watery diarrhea-colitis syndrome. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 763-768.
42. Jessurun J, Yardley JH, Lee EL, Vendrell DD, Schiller LR y Fordtran JS. Microscopic and collagenous colitis: different names for the same condition? *Gastroenterology* 1986; 91: 1583-1584.
43. Prior A, Lessells AM y Whorwell PJ. Is biopsy necessary if colonoscopy is normal? *Dig Dis Sci* 1987; 32: 673-676.

Tabla 1. Datos clínicos

Caso	Edad Sexo	Duración síntomas	Nº. depos. Día	Síntomas	Historial medico	Alteración analítica
1	54/H	5-6 años	8-12	Diarrea acuosa con urgencia, autolimitada. Relación con vino.	Alergia a Sulfamidas grupo PARA y Tetracic. Madre diarrea similar.	VSG: 15/37 Colect: 274
2	27/H	2 años	2-7	Diarrea acuosa continua con dolor abdomen cólico y urgencia	Artritis Reumatoide. Tratada AINES y Sales de Oro tres años antes de comenzar la diarrea.	VSG: 18/36 FR:(+)
3	67/H	7-8 años	2-4	Diarrea acuosa continua con urgencia	Hipotiroidismo. Poliartrosis de manos y tobillos.	Colect.: 277
4	59/H	8-10 meses	5-6	Diarrea acuosa episódica	Tomadora laxantes. En tto. antidepresivo	VSG: 15/41 Eosin.: 7,3%
5	49/V	19 años	4-12	Diarrea acuosa episódica dolor abdomen cólico y urgencia. Leve pérdida de peso.	Artrosis de manos. Artritis de muñecas, rodillas y caderas.	VSG: 50/89 HLA-A2
6	69/H	5 años	3-5	Diarrea acuosa continua con urgencia. Pérdida de 6-8 kg.	Hipertensión. Nefrolitiasis. Artrosis de manos.	VSG: 58/94.

Tabla 2. Hallazgos patológicos

Casos	Zona	Grosor BCS (µm)	Continuidad	Inflamación mucosa
1	R	25-35	Continua	↑ infiltrado células plasmáticas
2	R-S	10-15	Continua	↑ infiltrado linfocitario local
3	R	5-10	Continua	
	S	10-12	«»	
	T	40-50	«»	↑ infiltrado linfoplasmocitario
	C	30-40	«»	↑ «» «»
4	R	5	Continua	↑ infiltrado linfoplasmocitario
	T	5-10	Discontinua	
	C	15-25	Continua	↑ «» «»
5	D	NV		
	T	20-40	Discontinua	↑ Infilt. linfoide en lám. propia
	A	20-30	«»	
6	S	5	Continua	Edema de lámina propia
	T	20-25	«»	
	A	10-15	«»	Eosinofilia leve en lám. propia

Tabla 3. Tratamiento y respuesta				
Casos	Tratamiento inicial	Respuesta	Tratamiento actual	Respuesta
1	5-ASA Dieta	No lo tomó	Tonato de Gelatina (Tanagel) ^R Sulfato de dihidroestreptomicina (Citrocil) ^R	No. Persisten episodios de diarreas con la toma de vino.
2	Sulfasalazina Dieta	Empeoramiento con intolerancia	Dieta y vitaminas	Buena, 2 deposiciones día, blandas.
3	5-ASA Colestiramina Dieta	Buena, 1-2 deposiciones día, normales	Ídem	
4	Metamucil Dieta No laxantes	Buena, 1 deposición día, normal	Ídem	
5	Sulfasalazina Dieta	Intolerancia	Loperamida (Fortasec) Dieta	Buena, 1 deposición día.
6	Sulfasalazina Dieta	Buena, 1-2 deposiciones día, normales	Ídem	